

研究成果報告書

研究テーマ (和文)	ゲノムストレス応答因子 PLK1 を介したがん細胞増殖におけるオートファジーの新機能		
研究テーマ (英文)	Novel function of autophagy in cancer cell development		
研究期間	2018 年 ~ 2020 年	研究機関名 京都大学大学院生命科学研究科	
研究代表者	氏名	(漢字)	古谷 寛治
		(カタカナ)	フルヤ カンジ
		(英文)	Kanji FURUYA
	所属機関・職名	京都大学大学院生命科学研究科附属放射線生物研究センター、ゲノム維持機構学分野	
共同研究者 (1名をこえる場合は、別紙追加用紙へ)	氏名	(漢字)	小柳 香奈子
		(カタカナ)	コヤナギ カナコ
		(英文)	Kanako Koyanagi
	所属機関・職名	北海道大学・大学院情報科学研究科・ゲノム情報科学研究	

申請者は、これまでに細胞がゲノム DNA 損傷を乗り越えながらも増殖を推し進めるためのリン酸化シグナル伝達経路同定してきた。しかしながら、その一方で、このシステム、PLK1 リン酸化酵素を介したシステムはすべてのがん細胞において高発現するわけではないという矛盾もあった。そこで、本研究課題では、がん情報データベースをフルに活用することで、どういったがん細胞種において PLK1 が高発現するのか、という点に注目して解析をすすめた。結果、PLK1 経路の発動が、オートファジー機構の活性化と相関していることを見出した。さらに、がん情報データベースからの情報を細胞内で実際に起こっているのかを検証するため分子遺伝学的手法で確認を行い、実際、細胞種に応じて、リン酸化酵素 PLK1 の誘導の程度が違い、その発現亢進にはオートファジーの活性が必要であった。興味深いことにオートファジーに依存した PLK1 発現亢進のみられる細胞種では、この依存システムが細胞増殖に必須であるという知見も得られた。それを受け、我々は、こういったがん細胞種間の PLK1 の発現の違いを生み出すオートファジーの仕組みをさらに追求する目的で、ゲノムストレス応答に着目し、ストレスを与えた細胞においてオートファジーがどのような働きをするかを読み解くことで、がん細胞の異常増殖の獲得プロセスに迫った。オートファジー経路は、ゲノムストレスの中でも急激な高線量放射線において活性が亢進し、それに伴って PLK1 活性も上昇することが時系列解析の結果明らかとなった。また、その際にタンパク質の発現量も増大しており、こういった状況が細胞内環境を PLK1 が亢進しやすい形に遷移させていることが想像できた。現在は PLK1 の発現レポータ遺伝子を作成し、確立させたところである。現在それを異常増殖能獲得のリードアウトとして捉え、オートファジーの活性をさまざまに変化させた際に細胞がどのように振る舞うかを指標にして、オートファジーに視点をいたがんの増殖戦略に迫っているところである(本成果の一部は現在投稿中であり、執筆中が一点ある)。

発表文献（この研究を発表した雑誌・図書について記入してください。）					
雑誌	論文課題				
	著者名		雑誌名		
	ページ		発行年		
雑誌	論文課題				
	著者名		雑誌名		
	ページ	～	発行年		巻号
雑誌	論文課題				
	著者名		雑誌名		
	ページ	～	発行年		巻号
図書	書名				
	著者名				
	出版社		発行年		総ページ
図書	書名				
	著者名				
	出版社		発行年		総ページ

英文抄録（100語～200語程度にまとめてください。）

We have previously identified a phosphorylation signalling pathway that allows cells to overcome genomic DNA damage while still promoting cellular proliferation. However, this system, mediated by the PLK1 kinase, is not always highly expressed in cancer cells. Therefore, in this research project, by fully utilising the cancer information database, we focused our analysis to ask what is the intracellular environment of cancer cells in which PLK1 is highly expressed. As a result, we found that the activation of the PLK1 pathway correlates with the activation of the autophagy mechanism. Furthermore, the information from the cancer database was confirmed by molecular genetic methods to verify whether this actually occurs in cells. Indeed, the degree of induction of the PLK1 kinase differed according to cell type, and its upregulated expression required autophagy activity. Interestingly, in cell types which shows autophagy-dependent PLK1 upregulation, this dependent system was found to be essential for cell proliferation. To further explore the mechanism of autophagy that generates these differences in PLK1 expression between cancer cell types, we focused on the genomic stress response to decipher how autophagy functions in genome-stressed cells and to explore the process by which cancer cells acquire abnormal proliferative potential. The autophagy pathway is a key component of the genomic stress response. Time-series analysis revealed that the autophagy pathway is activated by acute high-dose irradiation, not chronic low-dose irradiation. PLK1 activity increases accordingly. The expression levels of proteins were also increased, suggesting that the intracellular environment is transitioned to a PLK1-enhanced state. We have now established a reporter gene system for PLK1 expression. We are now looking at it as a readout for the acquisition of abnormal proliferative capacity, and are approaching cancer proliferation strategies from the perspective of autophagy, using how cells behave when autophagy activity is altered in various ways as an indicator.

共同研究者	氏名	(漢字)		
		(カタカナ)		
		(英文)		
	所属機関・職名			
	氏名	(漢字)		
		(カタカナ)		
		(英文)		
	所属機関・職名			
	氏名	(漢字)		
		(カタカナ)		
		(英文)		
	所属機関・職名			
	氏名	(漢字)		
		(カタカナ)		
		(英文)		
所属機関・職名				
氏名	(漢字)			
	(カタカナ)			
	(英文)			
所属機関・職名				
氏名	(漢字)			
	(カタカナ)			
	(英文)			
所属機関・職名				
氏名	(漢字)			
	(カタカナ)			
	(英文)			
所属機関・職名				
氏名	(漢字)			
	(カタカナ)			
	(英文)			
所属機関・職名				